

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 488**

51 Int. Cl.:

C07D 213/64 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2003** **E 03733526 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016** **EP 1538145**

54 Título: **Procedimiento para la producción de compuestos de 2-piridona fenoxi-substituidos**

30 Prioridad:

25.06.2002 JP 2002184105

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

15.03.2016

73 Titular/es:

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED
(100.0%)
27-1, Shinkawa 2-chome, Chuo-ku
Tokyo 104-8260, JP

72 Inventor/es:

FURUKAWA, TAKASHI;
MATSUO, NORITADA y
TOHYAMA, YOSHITOMO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 563 488 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la producción de compuestos de 2-piridona fenoxi-substituidos

5 **Campo técnico**

La presente invención se relaciona con un procedimiento para producir compuestos de 2-piridona fenoxi-substituidos, los cuales son útiles como intermediarios de productos medicamentosos y agrícolas, especialmente compuestos herbicidas.

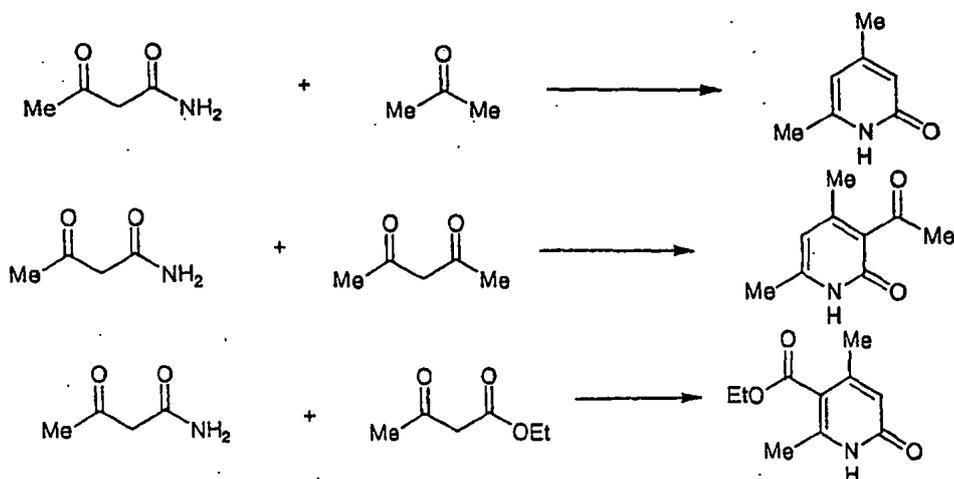
10

Técnica anterior

Se sabe que se pueden producir compuestos de 2-piridona haciendo que la 3-oxobutanamida reaccione con diversos tipos de compuestos cetona. Concretamente, se obtiene 4,6-dimetil-2-piridona por reacción de 3-oxobutanamida con acetona en presencia de ácido polifosfórico; se obtiene 3-acetil-4,6-dimetil-2-piridona por reacción de 3'-oxobutanamida con pentan-2,4-diona en presencia de cloruro de hidrógeno o de ácido polifosfórico; y se obtiene 5-etoxicarbonil-4,6-dimetil-2-piridona por reacción de 3-oxobutanamida con acetoacetato de etilo en presencia de ácido polifosfórico (Chem. Pharm. Bull. 28(7) 2244-2247 (1980), J. Chem. Soc. (C), 1967, 1836-1839).

15

20



25

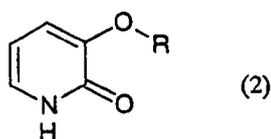
Divulgación de la invención

Los presentes inventores han estudiado intensivamente un procedimiento para producir un compuesto de 2-piridona sustituido en la posición 3 con un fenoxi eventualmente sustituido, el cual es útil para intermediarios de productos medicamentosos y agrícolas, especialmente compuestos herbicidas. Como resultado, los presentes inventores han visto que se puede obtener un compuesto 3-fenoxi-2-piridona sustituido solamente en la posición 3 por reacción de un compuesto 2-fenoxi-3-oxobutanamida, en el que el fenoxi puede estar sustituido, con cierto derivado de malonaldehído o malonaldehído, para completar así la presente invención.

30

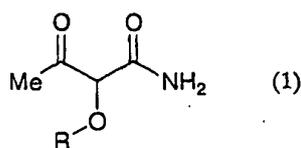
La presente invención proporciona un procedimiento (al que de aquí en adelante se hará referencia como el presente procedimiento) para producir un compuesto de piridona de fórmula (2) (al que de aquí en adelante se hará referencia como el presente compuesto de piridona):

35

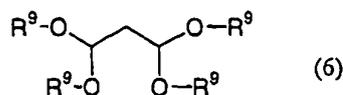
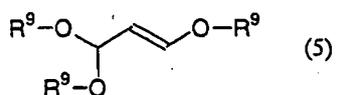
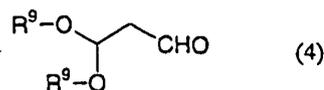
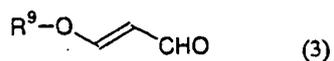


donde R es como se define más adelante;

40 que consiste en la reacción de un compuesto amida de fórmula (1) (al que de aquí en adelante se hará referencia como el presente compuesto amida):

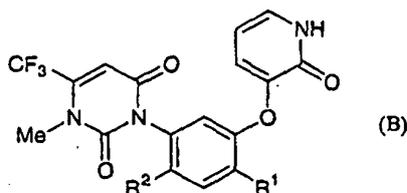


donde R representa un fenilo eventualmente sustituido;
 con al menos un compuesto (al que de aquí en adelante se hará referencia como el presente derivado de
 5 malonaldehído) seleccionado entre el grupo consistente en 3-alcóxipropenal de fórmula (3), 3,3-dialcoxipropenal de
 fórmula (4), 1,3,3-trialcoxi-1-propeno de fórmula (5), 1,1,3,3-tetraalcoxipropeno de fórmula (6) y malonaldehído:

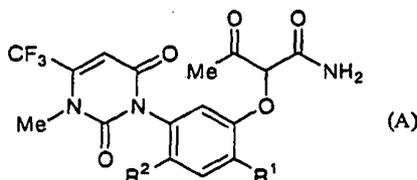


donde R⁹ representa alquilo C1-C3; en presencia de un ácido protónico.

Además, la presente invención también proporciona un procedimiento para producir un compuesto de piridona de
 15 fórmula (B):

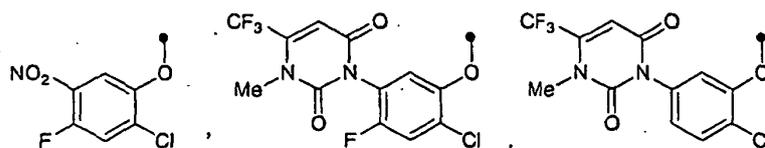


donde R¹ y R² son como se define más adelante,
 20 utilizando un compuesto amida de fórmula (A):



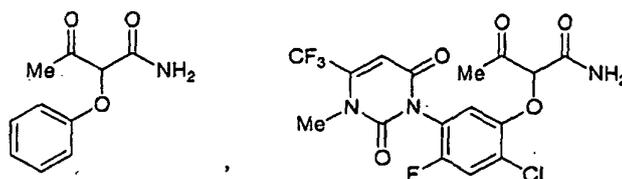
donde R¹ representa un átomo de halógeno o nitro y R² representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
 25 como el presente compuesto amida.

El sustituyente sobre el fenoxi eventualmente sustituido del presente compuesto amida, que es un compuesto de
 partida del presente procedimiento, y el presente compuesto de piridona es seleccionado entre el grupo consistente
 30 en un átomo de halógeno (v.g., un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y similares); alquilo C1-C4,
 tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo y similares; alcoxi C1-C4, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y
 similares; nitro; ciano; y un radical heterocíclico de 5-6 miembros (v.g., 1,2,3,6-tetrahidro-2,6-dioxopirimidin-1-ilo, 1,6-
 dihidro-6-oxopiridazin-1-ilo y similares). El fenoxi eventualmente sustituido incluye, por ejemplo, fenoxi y el fenoxi
 mostrado en el esquema:



donde R¹ y R² son como se ha definido anteriormente.

El presente compuesto amida incluye, por ejemplo, el compuesto mostrado en el esquema:



5 El presente derivado de malonaldehído significa malonaldehído o productos formales de condensación de malonaldehído y alcohol, lo que es específicamente al menos un derivado de malonaldehído seleccionado entre el grupo consistente en 3-alcoxipropenal de fórmula (3), 3,3-dialcoxipropenal de fórmula (4), 1,3,3-trialcoxi-1-propeno de fórmula (5) y 1,1,3,3-tetraalcoxipropano de fórmula (6). El 3-alcoxipropenal de fórmula (3) incluye, por ejemplo, 3-metoxipropenal y 3-etoxipropenal. El 3,3-dialcoxipropenal de fórmula (4) incluye, por ejemplo, 3,3-dimetoxipropenal y 3,3-dietoxipropenal. El 1,3,3-trialcoxi-1-propeno de fórmula (5) incluye, por ejemplo, 1,3,3-trimetoxi-1-propeno y 1,3,3-trietoxi-1-propeno. El 1,1,3,3-tetraalcoxipropano de fórmula (6) incluye, por ejemplo, 1,1,3,3-tetrametoxipropano y 1,1,3,3-tetraetoxipropano.

15 En el presente procedimiento, el 1,1,3,3-tetraalcoxipropano de fórmula (6) es el compuesto preferible como derivado de malonaldehído, considerando el factor de la obtenibilidad y similares.

20 El ácido protónico para uso en el presente procedimiento significa una sustancia que tiene una fuerte tendencia a donar un protón, a saber, en la definición de ácidos de Brønsted y la teoría de bases basada en la donación y aceptación de protones. Concretamente, el ácido protónico incluye haluros de hidrógeno (v.g., cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno y similares), ácido fosfórico, ácido polifosfórico, ácido sulfúrico, ácido trihaloacético (v.g., ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético y similares), ácido sulfónico (v.g., ácido clorosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y similares) y sus mezclas, preferiblemente ácidos protónicos que tienen un pKa de 2,5 o inferior, el cual es la constante de disociación de un ácido en agua.

25 La reacción del presente procedimiento puede ser llevada a cabo en un solvente. El solvente utilizado incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, xileno y similares; hidrocarburos aromáticos halogenados, tales como clorobenceno, diclorobenceno, benzotrifluoruro y similares; hidrocarburos alifáticos halogenados, tales como cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares; alcoholes, tales como hexafluoroisopropanol y similares; y sus mezclas.

30 En la reacción, normalmente se usan de 1 a 10 moles del presente derivado de malonaldehído y una cantidad de catalítica a en exceso (v.g., de 0,1 a 1.000 moles, preferiblemente de 1 a 10 moles) del ácido, en relación a 1 mol del presente compuesto amida.

35 La temperatura de reacción se encuentra normalmente en el rango de 0 a 150°C, preferiblemente de 20 a 100°C, y el tiempo de reacción se encuentra normalmente en el rango de 0,5 a 72 horas, aunque pueden ser cambiados según la cantidad y la especie del ácido protónico que se utilice.

40 La reacción es llevada a cabo añadiendo el presente compuesto amida y el presente derivado de malonaldehído al ácido protónico o a un medio en el que se diluye el ácido protónico con el solvente antes mencionado. En este caso, se puede usar la totalidad del ácido protónico de una vez al inicio de la reacción, o bien se usa una parte del ácido protónico al inicio de la reacción y se añade el resto del ácido protónico según el progreso de la reacción. Se pueden añadir el presente compuesto amida y el presente malonaldehído de una sola vez al ácido protónico o a un medio en el que se diluye el ácido protónico con el solvente antes mencionado, pero preferiblemente se añaden el presente compuesto amida y el presente malonaldehído progresivamente según el progreso de la reacción.

45 Se puede monitorizar el progreso de la reacción, por ejemplo, tomando una muestra de una parte de la mezcla de reacción y sometiéndola a cromatografía (v.g., cromatografía en capa fina, cromatografía líquida de alto rendimiento y similares) para analizar la cantidad restante del compuesto amida de fórmula (1) en la mezcla de reacción.

50 Se puede aislar el presente compuesto de piridona de la mezcla de reacción tras completarse la reacción mediante el siguiente procedimiento:

55 1) Dilución de la mezcla de reacción tras completarse la reacción con un solvente orgánico hidrofóbico, lavado de la misma con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio o similar, secado de la capa orgánica obtenida y concentración de ésta para eliminar el solvente por completo.

2) Dilución de la mezcla de reacción tras completarse la reacción con un solvente orgánico hidrofóbico, lavado de la misma con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, una solución acuosa saturada de bicarbonato de

sodio o similar, concentración parcial de ésta a una temperatura de 80 a 120°C y enfriamiento, y filtración y secado del sólido generado.

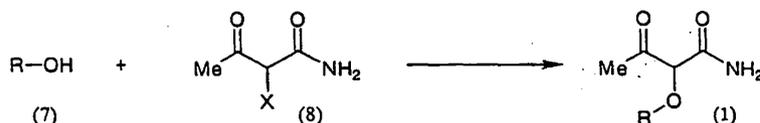
3) Concentración parcial de la mezcla de reacción tras completarse la reacción, vertido de la misma en una mezcla de agua y un solvente orgánico hidrofílico en cualquier proporción, y filtración y secado del sólido generado.

4) Vertido de la mezcla de reacción tras completarse la reacción en agua, ajuste del pH de la capa acuosa a aproximadamente neutro, eliminación del solvente orgánico por destilación azeotrópica y secado del sólido generado.

El solvente orgánico hidrofóbico para uso en el procedimiento posterior al tratamiento incluye, por ejemplo, ésteres, tales como acetato de etilo y similares; hidrocarburos alifáticos halogenados, tales como cloroformo y similares; hidrocarburos aromáticos halogenados, tales como clorobenceno, diclorobenceno, benzotrifluoruro y similares; cetonas, tales como metilisobutilcetona y similares; y sus mezclas. El solvente orgánico hidrofílico incluye alcoholes, tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol t-butílico y similares.

El presente compuesto de piridona aislado puede ser purificado por cromatografía, recristalización, lavado con un solvente pobre y similares.

El presente compuesto amida para uso en el presente procedimiento puede ser producido, por ejemplo, haciendo que el compuesto fenólico de fórmula (7) reaccione con el compuesto amida de fórmula (8) (v.g., 2-cloro-3-oxobutanamida):



donde X representa un átomo de halógeno y R es como se define más adelante.

La reacción es normalmente llevada a cabo en presencia de una base en un solvente. El solvente utilizado incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, xileno y similares, y amidas de ácidos, tales como N,N-dimetilformamida y similares. La base utilizada incluye, por ejemplo, bases inorgánicas, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares, y aminas terciarias, tales como trietilamina, tributilamina y similares.

En la reacción, normalmente se usan de 1 a 1,5 moles del compuesto amida de fórmula (8) y de 1 a 3 moles de la base, en relación a 1 mol del compuesto fenólico de fórmula (7).

La temperatura de reacción es normalmente de 20 a 150°C, y el tiempo de reacción es normalmente de 0,5 a 24 horas.

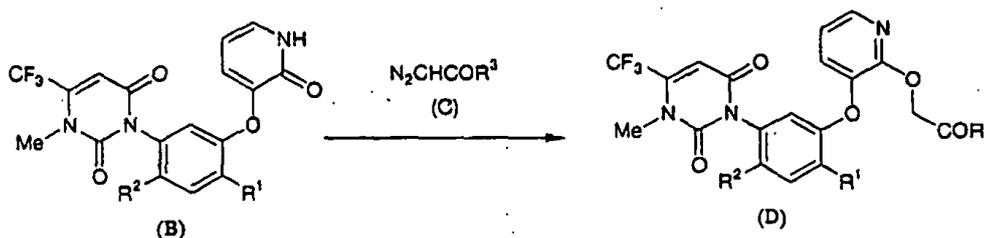
El presente compuesto amida puede ser aislado de la mezcla de reacción tras completarse la reacción, por ejemplo, diluyendo la mezcla de reacción con solvente orgánico, lavándola con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio o similares y secando y concentrando la capa orgánica obtenida. Se puede purificar el compuesto amida aislado por cromatografía, recristalización y similares.

El presente derivado de malonaldehído para uso en el presente procedimiento es un compuesto conocido por sí mismo o puede ser producido según el método descrito en un documento público.

Como documento público, se ponen como ejemplos los siguientes documentos.

Publicación Japonesa de solicitud no examinada S52-97905, para el 3-alcoxipropenal de fórmula (3);
 J. Chem. Soc., Chem. Commun., (20) 1421-1422 (1991), para el 3,3-dialcoxipropenal de fórmula (4);
 Tetrahedron Lett., 29 (29) 3597-3598 (1988), para el 1,3,3-trialcoxi-1-propeno de fórmula (5);
 J. Org. Chem. 53 (13) 2920-2925 (1988), para el 1,1,3,3-tetraalcoxipropano de fórmula (6);
 J. Org. Chem., 50 3585-3592 (1985), para el malonaldehído.

El presente compuesto de piridona producido mediante el presente procedimiento es útil para intermediarios de productos medicamentosos y agrícolas. Por ejemplo, el compuesto de piridina de fórmula (D) puede ser producido por reacción del compuesto de fórmula (B) con el compuesto diazo de éster de ácido acético de fórmula (C) en presencia de sal de rodio (II), trifluoruro de boro, ácido p-toluensulfónico o similares. El compuesto de piridina obtenido de fórmula (D) es útil como principio activo de una composición herbicida (publicación de solicitud de patente europea EP112244 A1).



donde R³ representa alcoxi C1-C6.

5 En caso de reacción en presencia de sal de rodio (II), la reacción es normalmente llevada a cabo en un solvente, la temperatura de reacción es de 60 a 120°C y el tiempo de reacción es de instantáneo a 72 horas. El solvente utilizado incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como 1,2-dicloroetano y similares. Normalmente, la cantidad de compuesto diazoacetato de fórmula (C) es de 0,5 a 2 moles, y la cantidad de la sal de rodio (II) es de 0,01 a 0,05, en relación a 1 mol del compuesto de fórmula (B). Estas cantidades pueden ser alteradas según las condiciones de reacción. La sal de rodio (II) utilizada incluye, por ejemplo, dímero de trifluoroacetato de rodio (II).

Tras completarse la reacción, se puede aislar el compuesto de piridina de fórmula (D) de la mezcla de reacción sometiendo la mezcla de reacción a un postratamiento, tal como filtración de la mezcla de reacción y concentración del filtrado, y dilución de la mezcla de reacción con un solvente orgánico y separación de la solución acuosa de bicarbonato de sodio, secado y concentración de la capa orgánica obtenida, y similares. Se puede purificar el compuesto de piridina aislado por cromatografía y similares.

La presente invención será además ilustrada mediante los siguientes ejemplos de producción y similares; sin embargo, la presente invención no se limita a estos ejemplos. Adicionalmente, "parte" significa una parte en peso en la siguiente descripción.

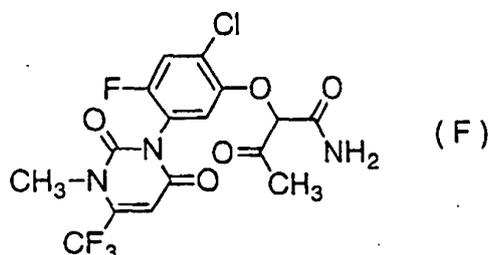
Ejemplo de producción 1

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 57 mg de 3-oxo-2-fenoxibutanamida y 49 mg de 1,1,3,3-tetrametoxipropano a 2 ml de una solución al 25% de bromuro de hidrógeno en ácido acético y se agitó a 50°C durante 2,5 horas y a 100°C durante 2 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción 80 ml de acetato de etilo y 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se separó la mezcla. Se lavó la capa orgánica una vez con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, dos veces con 20 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio secuencialmente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo = 5/95), para obtener 36 mg de 3-fenoxi-2-piridona.

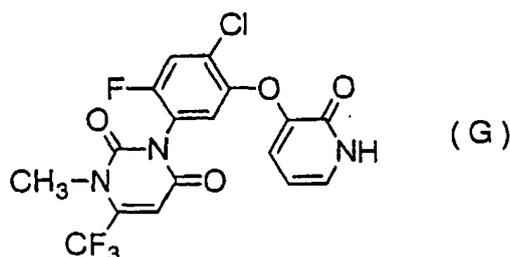
¹H-RMN (395,75M Hz, CDCl₃) δ (ppm): 6,18 (t, J=6,9 Hz, 1H), 6,92 (dd, J=7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,08 (d ancho, J=7,8 Hz, 2H), 7,15 (t ancho, J=7,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=6,7, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (t ancho, J=7,5 Hz, 2H), 13,7 (s ancho, 1H).

35 Ejemplo de producción 2

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 108 mg del compuesto amida de fórmula (F):



40 y 53 mg de 1,1,3,3-tetrametoxipropano a 2 ml de una solución acuosa al 85% de ácido fosfórico y se agitó a 50°C durante 9 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción 80 ml de acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se separó. Se lavó la capa orgánica una vez con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, dos veces con 20 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio secuencialmente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo = 5/95), para obtener 30 mg del compuesto de piridona de fórmula (G):



5 $^1\text{H-RMN}$ (395,75M Hz, CDCl_3) δ (ppm): 3,52 (s, 3H), 6,21 (t, $J=6,9$ Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,00 (dd, $J=7,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J=6,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 13,4 (s ancho, 1H).

Ejemplo de producción 3

10 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 100 mg del compuesto amida de fórmula (F) y 49 mg de 1,1,3,3-tetrametoxipropano a 1,4 g de ácido polifosfórico y se agitó a 100°C durante 3 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción 150 ml de acetato de etilo y 10 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se separó. Se lavó la capa orgánica una vez con 50 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, dos veces con 50 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 35 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio secuencialmente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo = 5/95), para obtener 38 mg del compuesto de piridona de fórmula (G).

Ejemplo de producción 4

20 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 101 mg del compuesto amida de fórmula (F) y 38 mg de 1,1,3,3-tetrametoxipropano a 2 ml de ácido trifluoroacético y se agitó a 70°C durante 9 horas. En este período, se añadieron 38 mg de 1,1,3,3-tetrametoxipropano cada 1,5 horas (la cantidad total de 1,1,3,3-tetrametoxipropano era de 228 mg). Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción 80 ml de acetato de etilo y 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se separó. Se lavó la capa orgánica una vez con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, dos veces con 20 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio secuencialmente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo = 5/95), para obtener 44 mg del compuesto de piridona de fórmula (G).

Ejemplo de producción 5

35 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 102 mg del compuesto amida de fórmula (F) y 50 mg de 1,1,3,3-tetrametoxipropano a 2 ml de bromuro de hidrógeno al 12.5% en ácido acético y se agitó a 50°C durante 2 horas y a 80°C durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción 80 ml de acetato de etilo y 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se separó. Se lavó la capa orgánica una vez con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, dos veces con 20 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio secuencialmente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo = 5/95), para obtener 96 mg del compuesto de piridona de fórmula (G).

Ejemplo de producción 6

45 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 103 mg del compuesto amida de fórmula (F) y 50 mg de 1,1,3,3-tetrametoxipropano a 1 ml de ácido bromhídrico al 48% y se agitó a 80°C durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción 80 ml de acetato de etilo y 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se separó. Se lavó la capa orgánica una vez con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, dos veces con 20 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio secuencialmente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo = 5/95), para obtener 31 mg del compuesto de piridona de fórmula (G).

Ejemplo de producción 7

5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 104 mg del compuesto amida de fórmula (F) y 51 mg de 1,1,3,3-tetrametoxipropano a 2 ml de cloruro de hidrógeno de 1 mol/l en ácido acético y se agitó a 80°C durante 1,5 horas y a 100°C durante 6 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción 80 ml de acetato de etilo y 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se separó. Se lavó la capa orgánica una vez con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, dos veces con 20 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio secuencialmente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo = 5/95), para obtener 34 mg del compuesto de piridona de fórmula (G).

Ejemplo de producción 8

15 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 109 mg del compuesto amida de fórmula (F) y 53 mg de 1,1,3,3-tetrametoxipropano a 0,89 g de ácido tricloroacético y se agitó a 100°C durante 6 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción 80 ml de acetato de etilo y 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se separó. Se lavó la capa orgánica una vez con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, dos veces con 20 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio secuencialmente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo = 5/95), para obtener 24 mg del compuesto de piridona de fórmula (G).

Ejemplo de producción 9

25 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 119 mg del compuesto amida de fórmula (F) y 34 mg de 3-metoxipropenal a 2 ml de una solución al 12.5% de bromuro de hidrógeno en ácido acético y se agitó a 80°C durante 2 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción 80 ml de acetato de etilo y 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se separó. Se lavó la capa orgánica una vez con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, dos veces con 20 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio secuencialmente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo = 5/95), para obtener 100 mg del compuesto de piridona de fórmula (G).

Ejemplo de producción 10

35 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió una mezcla de 117 partes del compuesto amida de fórmula (F), 57 partes de 1,1,3,3-tetrametoxipropano y 211 partes de ácido acético a 628 partes de bromuro de hidrógeno al 30% en ácido acético que había sido previamente enfriado hasta una temperatura de 10 a 15°C y se agitó a 50°C durante 8 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta un peso de 240 partes a presión reducida. Se añadió una mezcla del residuo y 69 partes de metanol gota a gota a una mezcla de 1.160 partes de agua helada y 316 partes de metanol a una temperatura de 0 a 3°C. Se ajustó el pH de la mezcla a 7,3 con una solución acuosa al 40% de hidróxido de sodio y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se agitó la mezcla durante medio día calentándola hasta la temperatura ambiente y se filtró después. Se lavó la torta del filtro tres veces con 240 partes de agua y se secó a presión reducida. Se añadieron a la torta seca 343 partes de metanol, se agitó durante 1 hora calentando en condiciones de reflujo, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. Se lavó la torta del filtro con 114 partes de metanol y se secó a presión reducida, para obtener 96 partes del compuesto de piridona de fórmula (G) (contenido: 94%).

Ejemplo de producción 11

50 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una mezcla de 48 partes del compuesto de fórmula (F), 21 partes de 1,1,3,3-tetrametoxipropano, 36 partes de ácido sulfúrico y 1.037 partes de clorobenceno a 80°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción 2.250 partes de acetato de etilo y 2.500 partes de agua helada y se separó. Se lavó la capa orgánica dos veces con 1.200 partes de agua, una vez con 1.200 partes de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 1.200 partes de solución acuosa saturada de cloruro de sodio secuencialmente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo = 5/95), para obtener 32 partes del compuesto de piridona de fórmula (G).

Ejemplo de producción 12

5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una mezcla de 96 partes del compuesto amida de fórmula (F), 42 partes de 1,1,3,3-tetrametoxipropano, 49 partes de ácido sulfúrico y 1.618 partes de tolueno a 60°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción 2.250 partes de acetato de etilo y 2.500 partes de agua helada y se separó. Se lavó la capa orgánica dos veces con 1.200 partes de agua, una vez con 1.200 partes de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 1.200 partes de solución acuosa saturada de cloruro de sodio secuencialmente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo = 5/95), para obtener 65 partes del compuesto de piridona de fórmula (G).

Ejemplo de producción 13

15 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una mezcla de 48 partes del compuesto amida de fórmula (F), 21 partes de 1,1,3,3-tetrametoxipropano, 33 partes de ácido metanosulfónico y 1.037 partes de clorobenceno a 80°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción 2.250 partes de acetato de etilo y 2.500 partes de agua helada y se separó. Se lavó la capa orgánica dos veces con 1.200 partes de agua, una vez con 1.200 partes de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 1.200 partes de solución acuosa saturada de cloruro de sodio secuencialmente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo = 5/95), para obtener 34 partes del compuesto de piridona de fórmula (G).

Ejemplo de producción 14

25 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una mezcla de 112 partes del compuesto amida de fórmula (F), 49 partes de 1,1,3,3-tetrametoxipropano, 78 partes de ácido metanosulfónico y 1.894 partes de tolueno a 80°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción 2.250 partes de acetato de etilo y 2.500 partes de agua helada y se separó. Se lavó la capa orgánica dos veces con 1.200 partes de agua, una vez con 1.200 partes de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 1.200 partes de solución acuosa saturada de cloruro de sodio secuencialmente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo = 5/95), para obtener 85 partes del compuesto de piridona de fórmula (G).

Ejemplo de producción 15

35 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una mezcla de 96 partes del compuesto amida de fórmula (F), 42 partes de 1,1,3,3-tetrametoxipropano, 55 partes de ácido clorosulfónico y 746 partes de cloroformo a 60°C durante 2,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción 2.255 partes de acetato de etilo, 500 partes de agua helada y 1.200 partes de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se separó. Se lavó la capa orgánica dos veces con 1.200 partes de agua, una vez con 1.200 partes de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 1.200 partes de solución acuosa saturada de cloruro de sodio secuencialmente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo = 5/95), para obtener 73 partes del compuesto de piridona de fórmula (G).

Ejemplo de producción 16

50 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una mezcla de 96 partes del compuesto amida de fórmula (F), 42 partes de 1,1,3,3-tetrametoxipropano, 81 partes de ácido clorosulfónico y 2.070 partes de clorobenceno a 80°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción 2.250 partes de acetato de etilo y 2.500 partes de agua helada y se separó. Se lavó la capa orgánica dos veces con 1.200 partes de agua, una vez con 1.200 partes de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 1.200 partes de solución acuosa saturada de cloruro de sodio secuencialmente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo = 5/95), para obtener 73 partes del compuesto de piridona de fórmula (G).

Ejemplo de producción 17

60 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una mezcla de 48 partes del compuesto amida de fórmula (F), 21 partes de 1,1,3,3-tetrametoxipropano, 41 partes de ácido p-toluensulfónico monohidrato y 1.037 partes de clorobenceno a 80°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción 2.250 partes de acetato de etilo y 2.500 partes de agua helada y se separó. Se lavó la capa orgánica dos veces con 1.200 partes de agua, una vez con 1.200 partes de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y

una vez con 1.200 partes de solución acuosa saturada de cloruro de sodio secuencialmente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo = 5/95), para obtener 32 partes del compuesto de piridona de fórmula (G).

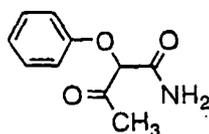
- 5 A continuación, se ilustrará el procedimiento para la producción del compuesto de partida utilizado en el anterior Ejemplo de producción como Ejemplo de producción de referencia.

Ejemplo de producción de referencia 1

- 10 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 1,57 g de 2-cloro-3-oxobutilamida, 1,08 g de fenol y 1,7 ml de trietilamina a 20 ml de N,N-dimetilformamida y se agitó a 80°C durante 6 horas y a 100°C durante 4 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción 100 ml de acetato de etilo y 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se separó. Se lavó la capa orgánica una vez con 20 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, dos veces con 20 ml de ácido clorhídrico (1 mol/l) y una vez con 20 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio secuencialmente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/4), para obtener 0,44 g de 3-oxo-2-fenoxibutilamida.

3-Oxo-2-fenoxibutilamida

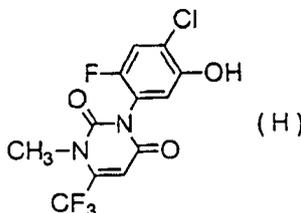
20



P.f.: 107,1°C

25 Ejemplo de producción de referencia 2

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 8,92 g de 2-cloro-3-oxobutanamida, 20,3 g del compuesto de fórmula (H):



30

y 16,7 ml de trietilamina a 120 ml de N,N-dimetilformamida y se agitó a 70°C durante 1 hora y a 100°C durante 4,5 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción 200 ml de acetato de etilo y 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se separó la mezcla. Se lavó la capa orgánica una vez con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, dos veces con 30 ml de ácido clorhídrico (1 mol/l) y una vez con 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio secuencialmente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/4), para obtener 17,9 g del compuesto de fórmula (F). El compuesto de fórmula (F)

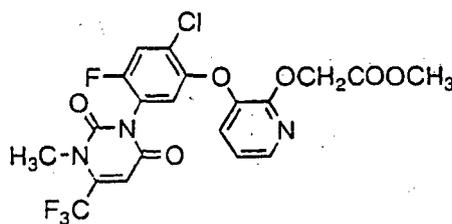
40 P.f.: 192,3°C

A continuación, se ilustrará el procedimiento para la producción del compuesto herbicida utilizando el compuesto de fórmula (G) obtenido en el anterior Ejemplo de producción como compuesto de partida como Ejemplo de producción de referencia.

45

Ejemplo de producción de referencia 3

- 50 Se añadieron a 15 ml de dicloroetano 0,5 g del compuesto de fórmula (G) y 8 mg de dímero de trifluoroacetato de rodio (II), y se añadieron 0,15 g de diazoacetato de metilo gota a gota a 80°C a lo largo de 3 horas. Tras la adición, se agitó la mezcla a 80°C durante 1 hora y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1 a 0/1), para obtener 0,18 g del compuesto de partida no reaccionado de fórmula (G) y 0,34 g de 3-(2-cloro-4-fluoro-5-[3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-1-il]fenoxi)-2-(metoxicarbonilmetoxi)piridina:



P.f.: 52,2°C

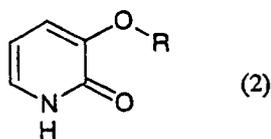
- 5 ¹H-RMN (300M Hz, CDCl₃, TMS δ (ppm)): 3,50 (3H, c, J=1,0 Hz), 3,70 (3H, s), 4,90 (1H, d, J=15,8 Hz), 4,97 (1H, d, J=15,8 Hz), 6,29 (1H, s), 6,90-6,95 (2H, m), 7,32 (1H, dd, J=1,9 Hz, 7,7 Hz), 7,37 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,92 (1H, dd, J=1,9 Hz, 4,9 Hz).

Aplicabilidad industrial

- 10 El presente compuesto de piridona puede ser producido a partir del presente compuesto amida mediante el presente procedimiento.

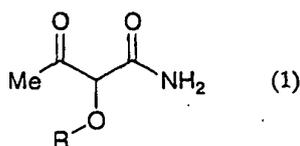
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir un compuesto de piridona de fórmula (2):



5

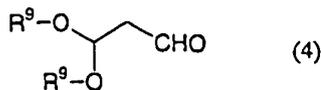
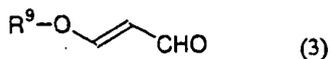
donde R es como se define más adelante; que consiste en la reacción de un compuesto amida de fórmula (1):



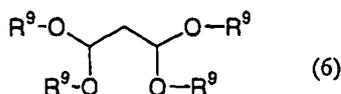
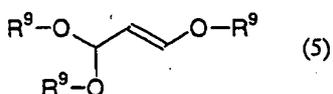
10

donde R representa un fenilo que está eventualmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, nitro, ciano y un radical heterocíclico de 5-6 miembros,

15 con al menos un compuesto seleccionado entre el grupo consistente en 3-alcoxipropenal de fórmula (3), 3,3-dialcoxipropenal de fórmula (4), 1,3,3-trialcoxi-1-propeno de fórmula (5), 1,1,3,3-tetraalcoxipropeno de fórmula (6) y malonaldehído:



20



25

donde R⁹ representa alquilo C1-C3; donde R⁹ representa alquilo C1-C3; en presencia de un ácido protónico.

2. El procedimiento para producir un compuesto de piridona de fórmula (2) según la reivindicación 1, donde el al menos un compuesto es el 3-alcoxipropenal de fórmula (3) o el 1,1,3,3-tetraalcoxipropeno de fórmula (6).

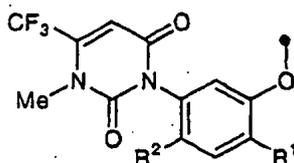
30

3. El procedimiento para producir un compuesto de piridona de fórmula (2) según la reivindicación 1, donde el al menos un compuesto es el 3-metoxipropenal o el 1,1,3,3-tetrametoxipropeno.

4. El procedimiento para producir un compuesto de piridona de fórmula (2) según la reivindicación 1, donde el ácido protónico es un haluro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido polifosfórico, ácido sulfúrico, un ácido trihaloacético o un ácido sulfónico.

35

5. El procedimiento para producir un compuesto de piridona de fórmula (2) según la reivindicación 1, donde R, en el compuesto amida de fórmula (1) y el compuesto de piridona de fórmula (2), es un radical de la fórmula siguiente:



40

donde R¹ representa un átomo de halógeno o nitro y R² representa un átomo de hidrógeno o de halógeno.